

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

POUR

N° 1023

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise LEVET-LESMANN

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Née le 23 Septembre 1932, à Belfort (Territoire)

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1957

ÉTUDE D'UN CAS
DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE A POLYNUCLÉAIRES

Observation du Service des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

Président : M. J. BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LEVET-LESMANN

Prénom : FRANÇOISE

Date de soutenance : 29 novembre 1957

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LEVET-LESMANN (FRANÇOISE) — Etude d'un cas de leucémie myéloïde à polynucéaires. Observation du Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

LEVET-LESMANN (FRANÇOISE) — Etude d'un cas de leucémie myéloïde à polynucéaires. Observation du Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

LEVET-LESMANN (FRANÇOISE) — Etude d'un cas de leucémie myéloïde à polynucéaires. Observation du Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

LEVET-LESMANN (FRANÇOISE) — Etude d'un cas de leucémie myéloïde à polynucéaires. Observation du Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise LEVET-LESMANN

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Née le 23 Septembre 1932, à Belfort (Territoire)

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 1957

ÉTUDE D'UN CAS
DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE A POLYNUCLÉAIRES

Observation du Service des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

Président : M. J. BERNARD, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Salpêtrière
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Bichat
	Broussais
	Cochin
	Hôtel-Dieu
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	Baudelocque
	Port-Royal
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	LANTUÉJOL (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	RENARD (G.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	AUBIN (A.)
Clinique psychiatrique infantile	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	LELONG (M.)
Clinique stomatologique	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale	SÉNÈQUE (J.)
	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROIHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		{ ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Histologie	{ COIJARD (R.) N... N...	Pathologie chirurgicale	
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BODIN (G.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISSAUD (H.)		
	CASTAIGNE (P.)	Physique	
	CONTE (M.)	médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i> GOUGEROT (L.)
	DEROT (M.)	Pneumo-	
	DOMART (A.)	Phthisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie	
	MACREZ (Cl.)	infantile	MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
	PERRAULT (M.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	RAMBERT (P.)	Urologie	KUSS (R.)
	ROYER (P.)		
	THIEFFRY (St.)		
Pédiatrie	TURIAF (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique	
	HUGUIER (J.)	obstétricale . . .	MAYER (M.)
	LÉGER (L.)	Clinique	
	PADOVANI (P.)	ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique	
	DREYFUS (Gilbert)	pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique	
	KOURILSKY (R.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires { Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de la Chaire Médicale et Sociale de Cancérologie

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

L'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT A. DARBON

Professeur au Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

*En témoignage de notre respectueuse et
profonde gratitude pour son enseignement
et les conseils bienveillants qu'il nous a
prodigués.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT DULAC

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*En témoignage de notre reconnaissance
respectueuse pour l'enseignement et les
conseils qu'il nous a prodigués.*

A MESSIEURS LES ASSISTANTS

du Service des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

*Nous gardons de leurs conseils amicaux
un souvenir reconnaissant.*

A MESDAMES LES INFIRMIERES

de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce
du Service des Maladies Infectieuses

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le 28 novembre 1955 fut hospitalisé dans le Service des Maladies Infectieuses, à l'Hôpital du Val-de-Grâce, un malade pour lequel la longue étude clinique et des examens complémentaires multiples amenèrent à porter le diagnostic de leucémie myéloïde à polynucléaires.

Cette forme clinique de leucémie, actuellement bien connue, reste relativement rare. Décrite en 1932 par P. EMILE-WEILL et G. SÉE qui en présentèrent alors deux cas, elle n'est ensuite signalée dans la littérature que sporadiquement : MERKLEN et GOUNELLE (1932), P. EMILE-WEIL (1933), ISCH-WALL (1937), ISCH-WALL et STORTI (1937), VARADI (1938).

Nous n'avons plus ensuite trouvé dans la bibliographie qu'un seul cas signalé en 1948 (P. EMILE-WEIL et S. PERLES).

Il nous a paru intéressant de relater le cas suivant en l'étudiant sous l'angle de la thérapeutique moderne.

PREMIERE PARTIE

Observation médicale de G... André

Etude chronologique de la maladie — Examen clinique

Examens complémentaires — Diagnostic

Evolution sous thérapeutique

OBSERVATION MÉDICALE

PREMIERE HOSPITALISATION

Le 28 novembre 1955 entre dans le Service des Maladies Infectieuses, au Val-de-Grâce, G... André, âgé de cinquante-cinq ans, officier en retraite qui, depuis trois semaines, présente un état fébrile persistant avec amaigrissement, pâleur, perte d'appétit et asthénie prononcée.

a) HISTOIRE DE LA MALADIE.

— A l'interrogatoire le malade se plaint de violentes douleurs, particulièrement vives le soir, siégeant au niveau des masses musculaires des mollets et de la face antérieure des cuisses, apparues dès le début novembre pour aller ensuite en s'accroissant au point d'empêcher la marche.

— Une perte d'appétit avec pâleur, mauvais état général et fatigue intense s'y sont associées.

— Le 7 novembre se déclare un état fébrile à 37°5 le matin, 38°-38°5 le soir, entraînant, le 10, l'alitement du sujet.

— Un hémogramme, pratiqué à cette date, montre une anémie légère (3.760.000), une leucocytose à 14.000 G B avec une polynucléose de 82 % dont 2 éosinophilies.

Devant ce syndrome d'allure infectieuse bâtarde on entreprend un traitement antibiotique.

— Une injection de dibenzyléthylldiamine-dipénicilline G faite ce même jour reste sans effet sur la courbe thermique, de même que le chlorhydrate de tétracycline administré per os à partir du 18 novembre. Bien au contraire, la fièvre s'élève (38°-38°5 le matin, 39°2 le soir). Elle s'accompagne de sueurs et d'une diminution d'appétit sans autre signe fonctionnel : plus de douleurs des masses musculaires, ni prurit, ni dyspnée, ni toux, ni tumeurs...

— Une hémoculture, pratiquée le 24, est restée stérile.

— Une injection, le 25 novembre, de 2.400.000 unités de dibenzyléthylène-diamine-dipénicilline associée à 1 g de streptomycine, n'influence pas plus la température, si bien que le malade est alors évacué de son domicile à Paris et hospitalisé le 28 novembre dans le Service des Maladies Infectieuses du Val-de-Grâce.

— Un nouvel hémogramme, fait avant son départ, avait montré l'accentuation :

de l'anémie à 3.430.000 G R;

de la leucocytose à 17.800 G B.

b) EXAMEN CLINIQUE.

A l'entrée dans le service le malade se présente pâle et amaigri.

On note :

— un herpès labial, mais ni pigmentation, ni éruption, ni subictère;

— la langue est sèche, saburrale, non décapillée; il n'y a pas d'ulcération buccale;

— on note une voix légèrement bitonale;

— l'abdomen est souple, sans ascite ni circulation collatérale, le transit intestinal régulier, mais on découvre :

— une splénomégalie palpable : rate dure, débordant le rebord costal de deux travers de doigts;

— une hépatomégalie discrète (un travers de doigt sous le rebord costal); foie dur, non douloureux;

— aucune adénopathie superficielle n'est palpable.

A l'auscultation : quelques râles sous-crépitaux à grosses bulles, très superficiels, disséminés au niveau de la base pulmonaire gauche.

La radioscopie du thorax montre un élargissement considérable des ombres médiastinales qui nécessitera une précision radiographique et tomographique.

L'appareil cardio-vasculaire est normal, la T A à 11-6,5.

Le reste de l'examen clinique n'apporte rien.

En résumé :

On découvre chez ce malade, qui depuis trois semaines présente une fièvre au long cours non influencée par les antibiotiques :

— une anémie avec état fébrile,

— une leucocytose avec polynucléose,

— une splénomégalie palpable,

- une hépatomégalie,
- un syndrome asthénique associé à une perte de l'appétit et à de la pâleur.

c) EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.

Ils sont alors demandés :

- Radiographies thoraciques. Tomographies du médiastin.
Résultat : l'ombre suspecte vue en scopie ne se confirme pas comme une formation tumorale et correspond à un déroulement important de la crosse aortique.
- Hémocultures aéro et anaérobie.
Résultat : négatives.
- Intra-dermo-réaction à la tuberculine (10-50 U.).
Résultat : négatives.
- Intra-dermo-réaction à la mélitine.
Résultat : négative.
- Séro-diagnostic de Wright.
Résultat : négatif.
- Hémogrammes, myélogramme et numérations :
(tableau n° 1).

Constatations résultant du tableau précédent :

Les numérations et hémogrammes successifs font ressortir une anémie et une leucocytose augmentant rapidement. La formule, à prédominance de polynucléaires neutrophiles, anormaux, pour beaucoup, présente très vite quelques éléments de la série myéloïde.

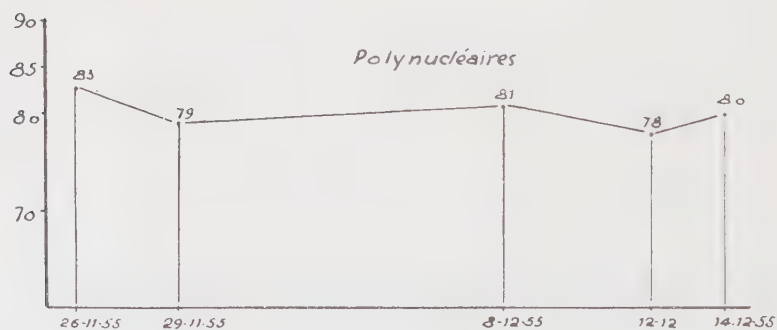
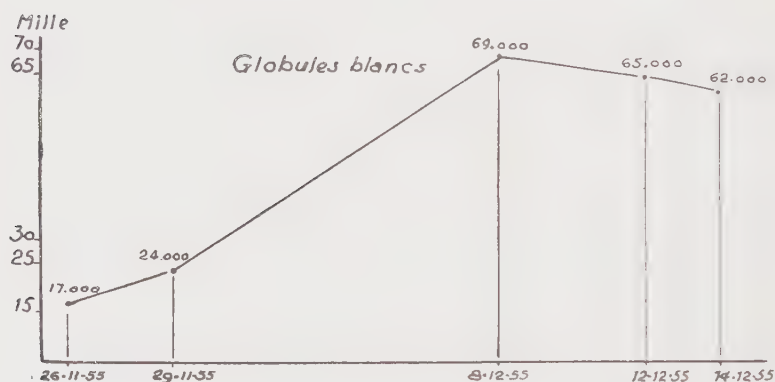
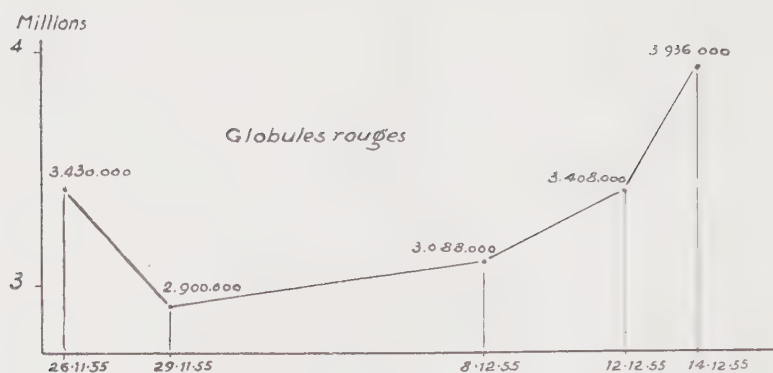
Le myélogramme pratiqué devant les anomalies de la formule sanguine confirme cette hyperplasie granuleuse avec prédominance de polynucléaires neutrophiles adultes plus ou moins atypiques (polycariose, granulations pathologiques).

TABLEAU N° 1
HEMOGRAMME — MYELOGRAMME ET NUMERATIONS

	Nov. 1955	DÉCEMBRE			
	29	2	8	12	14
— Numération :					
Globules rouges	2.900.000		3.088.000	3.408.000	3.936.000
Globules blancs	21.000		69.000	65.800	62.000
Plaquettes	273.000				
— Hémogramme :					
Myéloblastes	0,5		1	1	0,5
Promyélocytes			1	1	—
Myélocytes	2		3	3	4
Métamyélocytes	1,5		2	5	5
Poly-neutro	79		81	78	80
Poly-éosino	2		1	1	1
Poly-baso	—		1	2	1
Lymphocytes	9		5	6	6
Monocytes	5		4	2	2
Erythroblastes polychrom.	1		4	1	0,5
— Myélogramme :					
Myéloblastes		1			
Promyélocytes		0,5			
Myélocytes		4			
Métamyélocytes		5,5			
Poly-neutro		72			
Poly-éosino		—			
Poly-baso		—			
Lymphocytes		11			
Proérythob.		—			
Erythroblastes baso.		0,5			
Erythroblastes polychrom.		1,5			
Erythro-acido.		1			
Monocytes		3			
Cellules réticulaires		—			

d) ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC.

Les examens complémentaires tels que hémocultures, séro-diagnos-
tics, tests cutanés, pratiqués pour mettre en évidence un processus
pathologique infectieux que pouvaient évoquer les premiers hémogrammes et certains signes cliniques (splénomégalie, fièvre avec
sueurs, myalgies...) se sont tous révélés négatifs.



Evolution de la numération globulaire et du taux des polynucléaires du 26 novembre au 14 décembre 1955.

L'évolution des formules sanguines, puis l'association des signes cliniques et hématologiques n'affirment que trop dès lors le diagnostic de leucémie devant :

- cette splénomégalie importante s'accompagnant d'une baisse de l'état général avec amaigrissement et pâleur et
- cette leucocytose allant en augmentant avec une légère réaction myéloïde.

Ses caractéristiques hématologiques lui confèrent sa forme clinique : il s'agit d'une leucémie myéloïde à polynucléaires et l'on retrouve ici ses stigmates un peu particuliers :

- leucocytose moins élevée que dans la forme classique,
- neutrophilie très importante avec très peu de formes immatures dans le sang circulant.

e) EVOLUTION SOUS THÉRAPEUTIQUE.

Ce diagnostic étant porté, la thérapeutique antileucémique est commencée le 15 décembre par la radiothérapie splénique.

Le malade est par ailleurs traité aux antibiotiques :

Pénicilline : 1.000.000/U. par jour du 1^{er} au 18 décembre.

Streptomycine : 1 g par jour du 1^{er} au 18 décembre.

Δ -cortisone à doses dégressives :

30 mg par jour du 4 au 9 décembre.

20 mg par jour du 10 au 11 décembre.

15 mg du 12 au 15 décembre.

suivie de 100 mg d'A C T H pendant deux jours.

Après un retour de la courbe thermique à 37°, très transitoire, l'évolution subfébrile (37°5 - 38°7) se maintient avec une vitesse de sédimentation élevée (60 - 112 - 116).

Le chlorydrate de tétracycline est alors employé à la suite de la pénicilline-streptomycine, à raison de 2 g par jour et pendant toute la durée de son action, ramène la courbe thermique vers la normale. Il est cessé le 5 janvier 1956.

Le malade reçoit, en outre, du Bécilan I.M. tous les jours pendant toute la durée de la radiothérapie et des extraits hépatiques.

1) Radiothérapie splénique.

Le malade est soumis aux rayons X tous les deux jours en 10 séances, du 15 décembre au 4 janvier 1956, date à laquelle celle-ci est abandonnée.

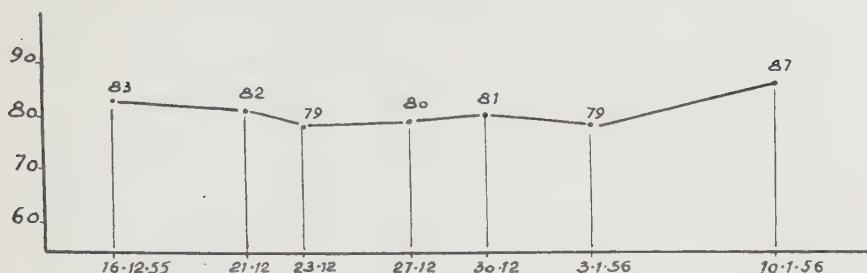
Elle est pratiquée à doses progressivement croissantes de 50 r (r = Roentgen) à 250 r (2 séances à 50 r, 2 séances à 100 r, 2 séances à 150 r, etc...). Le sujet n'accuse aucune amélioration de son état général, la splénomégalie se maintient, enfin et surtout, l'évolution hématologique n'est nullement influencée (*tableau n° 2*).

TABLEAU N° 2

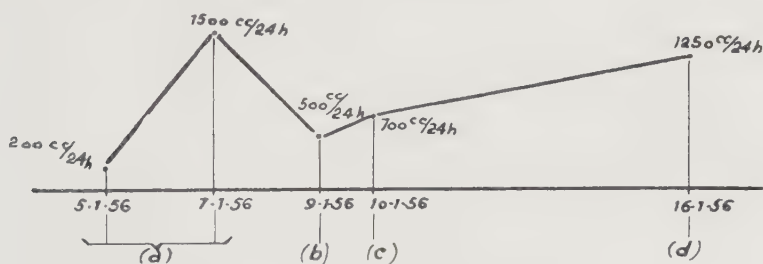
Evolution de la formule sanguine sous radiothérapie splénique.

	DÉCEMBRE					JANVIER	
	16	21	23	27	30	3	10
— <i>Numérations</i> :							
G. R.	3.472.000	3.000.000	3.056.000	2.800.000	2.354.000	2.960.000	2.706.000
G. B.	66.000	54.000	70.000	56.000	66.000	98.200	69.600
Plaquettes							
— <i>Formules</i> :							
Myélobl.	1	—	1	—	2	—	—
Promyélocytes ..		—	—	—	2	1	1
Myélocytes	1	2	1	11	8	8	1
Métamyélocy. ...	1	1	1	5	3	5	1
Poly. neutro	83	82	79	80	81	79	87
Poly. éosino	1	1	2	2	1	2	1
Poly. baso	—	—	—	—	1	—	—
Lymphocytes	5	7	12	2	2	3	6
Monocytes	9	4	3	—	—	2	2
Erythro. polych...	—	3	1	—	—	—	—
— <i>Myélogramme</i> :							
Myéloblastes	2						
Promyélocytes ..	1,5						
Myélocytes	3						
Métamyélocy. ...	5,5						
Poly. neutro	68						
Poly. éosino	2						
Poly. baso	1						
Lymphocytes	4,6						
Proérythro.	0,5						
Erythro. baso ..	1						
Erythro. polych...	7						
Monocytes	3						
Cellules rétic. ...	1						

Le taux des polynucléaires reste le même :



Le 6 janvier 1956 le malade fait une crise de coliques néphrétiques très violente avec anurie, liée à une lithiase uratique, qui oblige à l'abandon de la radiothérapie responsable.



- a) Avec sédiment important constitué par d'innombrables cristaux d'acide urique. Cylindres hématuriques : hématies nombreuses.
- b) Avec sédiment identique. Cylindres moins nombreux, mais hématies.
- c) Sédiment identique. Cylindres; hématies.
- d) Rares cristaux. Quelques hématies.

Le malade est amélioré assez rapidement par injections de 20 cc de sérum glucosé plus novocaïne à 1 %. La diurèse remonte de 200 cc par jour à 1.200 cc; l'urée sanguine, antérieurement à cet accident à 0,46 g, passe à 1,60 g et se maintient, après la reprise de la diurèse, à 1,42 g.

Un épisode sub-occlusif transitoire avec métorisme abdominal marqué, mais sans arrêt des gaz, cède à la prostigmine.

2) Phospore radio-actif.

Il est administré, par prises orales de 2 millicuries, les 8, 13 et 19 janvier.

Accompagnant une chute rapide de la leucocytose (à 29.400 le 20 janvier) s'installe très rapidement une anémie clinique grave (pâleur intense, décoloration des muqueuses, asthénie, œdème malléolaire) confirmée par l'hémogramme (1.900.000 G R le 20 janvier) (tableau n° 3).

TABLEAU N° 3

	JANVIER				
	10	13	17	20	24
Globules rouges	2.706.000	2.322.000	2.272.000	1.920.000	1.616.000
Globules blancs	69.600	71.800	32.200	29.400	26.000
Taux d'hémoglobine	70 %	65 %	70 %	60 %	40 %
Myéloblastes	—	—	—	—	—
Promyélocytes	—	—	1	1	1
Myélocytes	1	3	5	5	10
Métamyélocytes	—	—	—	2	—
Polynucléaires neutrophiles ..	87	89	88	85	83
Poly. basophiles	—	—	—	—	—
Poly. éosinophiles	1	—	—	—	—
Lymphocytes	6	6	4	2	2
Monocytes	2	2	1	4	3
Erythroblastes polychromat. ...	—	—	—	—	—

La courbe thermique oscille entre 37°5 et 38°.

Le pouls est entre 100 et 110.

Mais la splénomégalie a disparu.

La diurèse est abondante, dépasse 2 litres avec une élimination satisfaisante de l'urée et des chlorures: on note quelques traces d'albumine.

La thérapeutique au phosphore radioactif est arrêtée le 19 janvier, de même que tous les autres traitements. La lutte contre l'anémie est menée grâce à deux transfusions de culots globulaires par semaine.

3) Les transfusions.

Commencées le 24 janvier 1956, elles ont été poursuivies jusqu'au 5 mars 1956. (12 transfusions au total.)

Sous leur effet (associé à celui du I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane à partir du 1^{er} février), on assiste à une remontée des globules rouges de 1.900.000 le 20 janvier à 4.600.000 le 6 mars 1956 (tableau n° 4).

TABLEAU N° 4

	<i>Globules rouges</i>	<i>Globules blancs</i>
27 janvier	1.856.000	40.000
31 »	2.000.000	30.000
3 février	2.450.000	20.000
7 »	2.064.000	15.000
10 »	2.200.000	10.000
14 »	1.906.000	8.400
18 »	3.504.000	8.600
21 »	3.728.000	5.200
24 »	3.104.000	7.000
28 »	3.740.000	8.000
2 mars	4.394.000	7.400
6 »	4.640.000	7.000

Le 1^{er} février 1956 un traitement par le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane (Myléran) est institué.

4) *Le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane.*

Le malade en reçoit 4 mg par jour jusqu'à sa sortie d'hôpital, le 8 mars 1956, et continuera à la même dose ce traitement chez lui.

Après être resté pendant trois semaines aux environs de 2.000.000 (malgré les transfusions) le taux des hématies remonte rapidement à 3.730.000 le 21 février, puis à 4.640.000 le 8 mars.

La leucocytose poursuit sa baisse régulière et progressive pour atteindre 7.000 le 8 mars.

En même temps, l'hémogramme se normalise peu à peu : disparition des éléments immatures (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes) ascension du taux des lymphocytes à 28 %.

Il ne persiste qu'une légère polynucléose relative : 70 % de neutrophiles, 3 % d'éosinophiles.

Le chiffre des plaquettes, contrôlé chaque semaine, est à 200.000.

Le 8 mars le sujet, en bon état général, sort de l'hôpital.

Il n'y a plus de splénomégalie palpable.

La diurèse est abondante.

La TA est à 12-7.

L'état général est tel qu'il autorise une reprise d'activité normale.

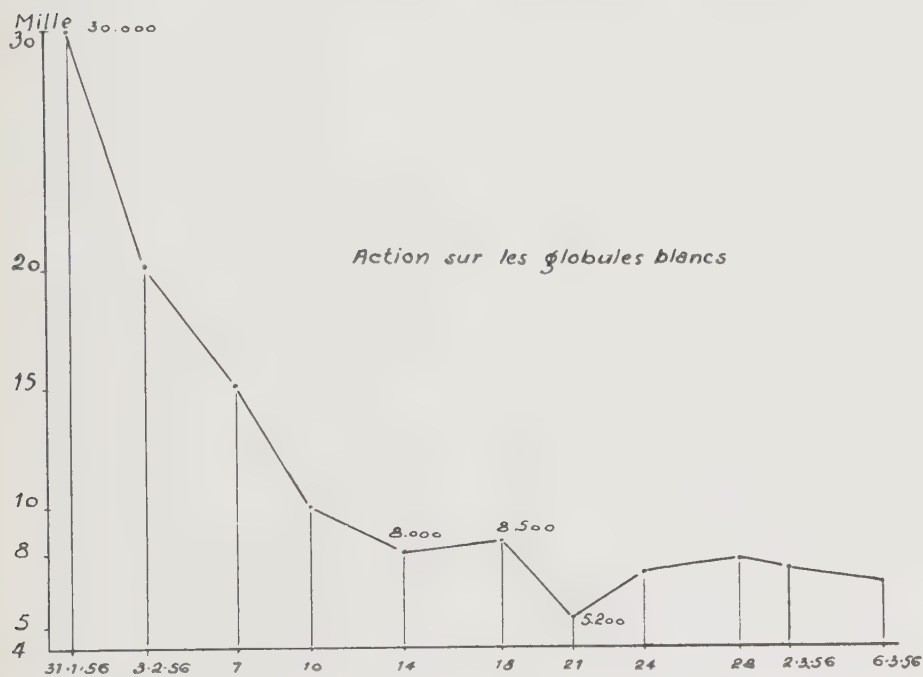
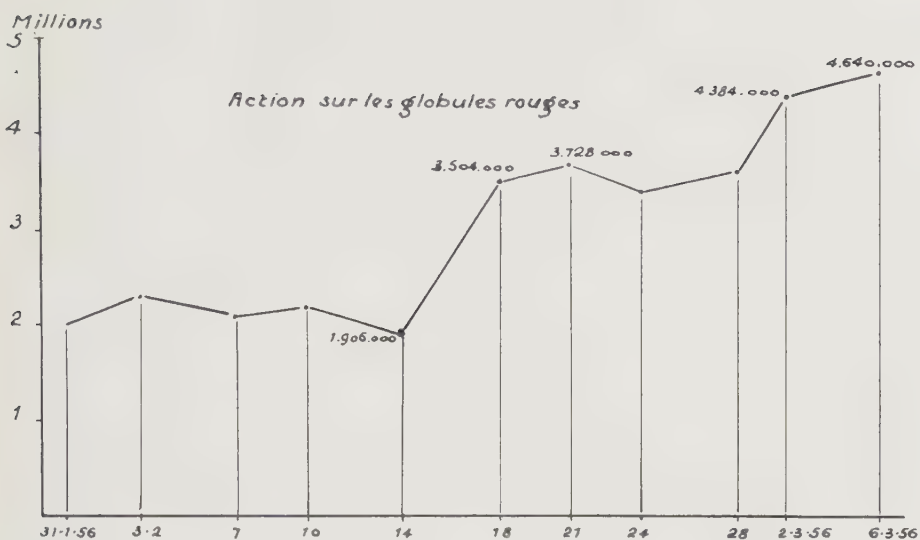
L'hémogramme et la numération font état de chiffres sub-normaux.

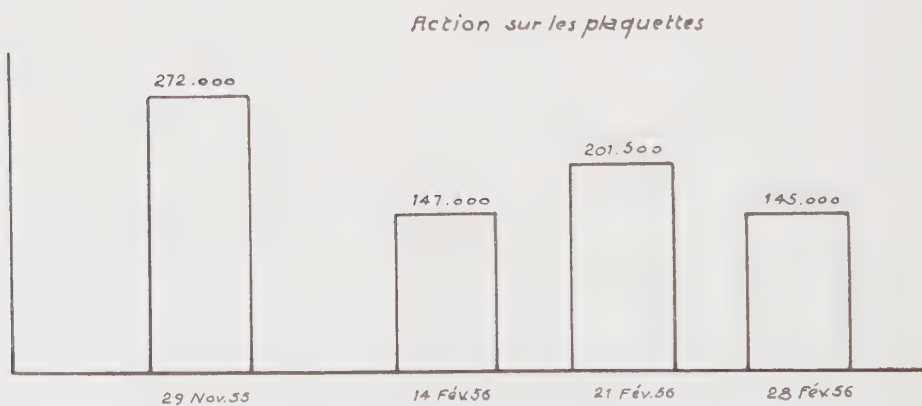
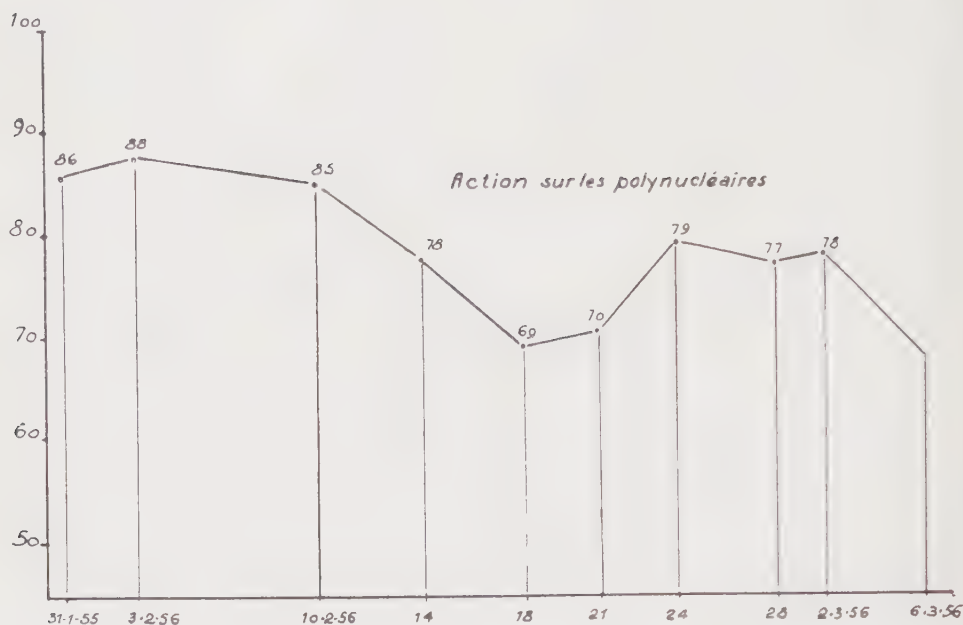
Globules rouges : 4.640.000. — Globules blancs : 7.000. — Polynucléaires neutrophiles : 65 %. — Myélocytes : 2 %. — Lymphocytes : 32 %. — Monocytes : 1 %.

Action du myléran sur l'hémogramme (tableau n° 5).

TABLEAU N° 5

[illegible]





La thérapeutique par le mylérane ayant incontestablement amélioré le sujet, on décide sa sortie. Il reviendra consulter chaque semaine et l'on contrôlera à cette occasion son hémogramme et surtout son chiffre plaquettaire, le traitement au I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane étant poursuivi jusqu'à normalisation complète de la formule sanguine. Le malade reste à la dose de 4 mg par jour. Entre le mois de mars et le mois de mai la surveillance hémographique du malade avait montré les chiffres suivants (*tableau n° 6*).

TABLEAU N° 6

	MARS			AVRIL			MAI
	13	20	27	10	17	24	8
Glob. rouges	4.352.000	4.128.000	4.224.000	4.160.000	4.088.000	3.760.000	3.280.000
Glob. blancs	7.400	7.200	9.400	13.600	21.600	18.800	21.600
Plaquettes	210.000	182.000	123.000	184.000	216.000	131.000	118.000
Myéloblastes	—	—	1,5	—	1	0,5	—
Promyélocytes ..	—	—	—	—	—	—	—
Myélocytes	—	—	1,5	5	6	—	2
Métamyélocyt. ..	2	1	4	2	5	—	4
Poly. neutro.	62	70	73,5	80	65	48	76
Poly. éosino	1	1	—	—	—	2	—
Poly. baso.	—	—	0,5	—	—	—	—
Lymphocytes	31	19	18	11	21	30	16
Monocytes	4	9	2	—	2	8	1
Erythroblastes ..	—	1	—	—	1	1	1

DEUXIEME HOSPITALISATION

Elle a eu lieu le 16 mai 1956. Le malade présente un état fébrile s'associant à une pâleur importante et un mauvais état général (vitesse de sédimentation à 87 - 135 - 144). La splénomégalie est réapparue, débordant de un travers de doigt. La numération pratiquée à l'entrée montre une chute plaquettaire à 80.000, une anémie à 2.620.000 et une leucocytose à 28.000. La formule donne :

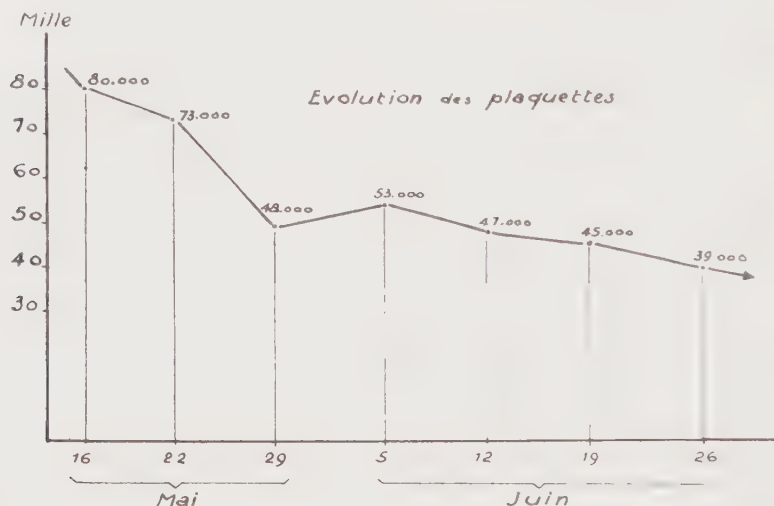
Polynucléaires : 89 %. — Lymphocytes : 9 %. — Myélocytes : 1 %. — Leucoblastes : 1 %.

Le malade reçoit une nouvelle série de transfusions.

Le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane est poursuivi jusqu'au 29 mai 1956 pour ramener la formule à la normale, en restant dans les normes admises (4 mois à 4 mg par jour) et le malade ne saignant pas. Mais, le 29 mai 1956, une numération des plaquettes donne le

chiffre de 48.000 qui fait arrêter à cette date la thérapeutique pour le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. Pendant la durée de cette hospitalisation le malade a reçu par ailleurs de la spiramycine : 2 g par jour du 16 au 24 mai et 2 g par jour du 29 mai au 24 juin.

Le malade sort de l'hôpital le 24 juin sur sa demande pour des raisons personnelles avec un état général moyen, une courbe de température subnormale, mais avec un hémogramme perturbé et un taux de plaquettes à 34.000. La splénomégalie persiste.



La seule thérapeutique après l'arrêt du I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane le 29 mai a consisté en transfusions de culots globulaires. Le malade en a reçu 11 en tout au cours de cette hospitalisation.

TROISIEME HOSPITALISATION

Le 24 juillet, le malade est encore une fois hospitalisé. Son état général est très médiocre. Il est fébrile (39°). Il présente une anémie grave (décoloration intense des téguments et des muqueuses avec dyspnée) et un syndrome hémorragique :

- vaste hématome de la jambe gauche ayant intéressé les muscles : jambe augmentée de volume, dure, douloureuse, avec vastes placards ecchymotiques ;
- pétéchies de la muqueuse linguale ;
- hémorragies multiples au fond d'œil.

EVOLUTION DE L'HEMOGRAMME AU COURS DE LA DEUXIEME HOSPITALISATION

Mai	16	18	22	25	29
Numération					
G. B.	2.680.000	3.072.000	3.000.000	3.424.000	3.216.000
G. R.	28.000	26.800	14.000	15.600	19.200
Plaquettes	80.000	—	73.000	—	48.000
Myéloblastes	1	—	—	—	—
Promyélocytes ...	—	—	—	—	—
Myéloblastes	1	—	1	—	2
Métamyélocytes ...	—	—	—	—	2
Poly. neutro.	89	86	73	87	84
Poly. éosino.	—	—	1	—	1
Poly. baso.	—	—	—	1	—
Lympho.	9	11	22	12	10
Monocytes	—	1	2	—	1
Erythroblastes	—	—	—	—	—
(Polychrom.) ..	—	—	1	—	—

Juin	1	5	8	12	15	19	22	26
Numération								
G. B.	2.400.000	3.400.000	3.436.000	3.744.000	3.800.000	3.860.000	3.900.000	3.960.000
G. R.	16.600	10.000	10.000	7.800	9.000	7.000	11.000	18.000
Plaquettes	—	53.000	—	47.000	—	45.000	—	34.000
Myéloblastes	—	—	—	—	—	—	—	—
Promyélocytes ...	—	2	—	2	1	1	2	2
Myéloblastes	—	3	4	—	2	1	2	2
Métamyélocytes ..	83	76	80	84	81	82	70	76
Poly. neutro.	1	2	—	1	—	—	—	—
Poly. baso.	—	—	1	—	—	—	—	1
Lympho.	10	13	13	12	14	12	20	15
Monocytes	4	4	2	1	2	3	5	4
Erythroblastes	—	—	—	—	—	—	—	—
(Polychrom.) ..	—	—	—	—	—	—	—	—

A l'examen, on note :

Une splénomégalie débordant de trois travers de doigt, ferme, mobile, indolore.

Une hépatomégalie plus discrète.

L'absence d'adénopathies.

Une tension artérielle à 11-6.

Des bruits du cœur normaux.

Un foyer congestif aux deux bases pulmonaires.

La numération et l'hémogramme montrent :

Une anémie à 2.240.000 G R.

Une leucocytose à 12.000 avec : Polynucléaires neutrophiles : 75 %. — Myélocytes : 3 %. — Myéloblastes : 2 %. Lymphocytes : 14 %. — Monocytes : 5 %. — Erythroblastes 1 %. — Plaquettes : 12.000.

Le malade est immédiatement remis aux transfusions de culots globulaires tous les jours. On leur associe une fois par semaine du sang enrichi en plaquettes. Il reçoit également :

Thrombase, vitamine K, Hémocoagulène.

Antibiotiques : Spiramycine : 3 g par jour, puis chlorydrate de Tétracycline.

Δ -cortisone : 40 à 50 mg à partir du mois d'août devant l'aggravation de l'état sanguin et l'inefficacité des antibiotiques sur la température.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Temps de saignement : 5 minutes.

Temps de coagulation : indéterminé :

Coagulation plasmatique : pas de rétraction du caillot.

Signe du lacet positif.

Examen des crachats; culture et antibiogramme : flore polymorphe et banale.

Recherche des agglutinines irrégulières :

— réaction de Coombs négative;

— réaction à la trypsine négative.

Δ -cryoscopique : 54;

Hématocrite : 20;

Urée : 0,50;

Vitesse de sédimentation : 120 - 130 - 135.

Diurèse normale avec bonne élimination de l'urée et des chlorures.

Le 31 juillet, après trois transfusions :

L'anémie est à 1.800.000 avec 10.000 plaquettes.

Le 20 août, le malade fait un épisode dyspnéique nocturne avec quelques crachats hémoptoïques. A l'auscultation, on trouve un foyer de râles crépitants au niveau de la base pulmonaire gauche. L'examen bactériologique des crachats n'apporte rien et l'examen radiologique des poumons pratiqué le 4 septembre ne révèle rien d'anormal.

Le 22 août surviennent des thromboses veineuses du membre supérieur droit avec un œdème du membre et un cordon veineux induré et sensible huméral et cubital. On immobilise le membre en demi-flexion. Le taux de prothrombine est à 100 % : le test de tolérance à l'héparine perturbé :

		<i>Howell</i>	<i>Unités d'héparine</i>		
			0,3	0,7	1
Témoin		3	5	6	7
Malade		5	6,5	8,5	12

On arrête, le 23 août, toute thérapeutique transfusionnelle à cause du très mauvais état de l'appareil circulatoire périphérique (vastes hématomes aux points de piqûre, thromboses veineuses), et le malade étant devenu très opposant. Il a reçu en tout 12 culots globulaires et 5 transfusions de sang enrichi en plaquettes. Le taux des plaquettes est à 10.000.

Désormais, le syndrome hémorragique s'accroît.

La température, à oscillations capricieuses, s'élève fréquemment en clochers à 39° ou 40° (le malade reçoit 50 mg de Δ -cortisone chaque jour).

La tension artérielle s'abaisse progressivement vers 9-5. Le malade souffre de nombreux hématomes musculaires importants apparus successivement au niveau du mollet, de la fesse, de l'épaule. Au niveau du visage, d'une pâleur cireuse, surviennent un hématome jugal, un hématome de la lèvre supérieure, de la base de la langue avec un gros œdème qui gêne la phonation. Il existe, au niveau de la bouche, des lésions ulcéro-nécrotiques.

Le 20 septembre : épistaxis abondante. Taux de plaquettes à 8.000.

Le malade meurt le 27 septembre 1956 et la dernière formule sanguine, pratiquée le 25 septembre, montre :

Globules rouges : 1.000.000. — Globules blancs : 17.200. — Plaquettes : 4.000 : Polynucléaires neutrophiles : 78 %. — Polynucléaires éosinophiles : 2 %. — Lymphocytes : 2 %. — Monocytes : 12 %. — Myélocytes : 4 %. — Métamyélocytes : 2 %.

EVOLUTION DE L'HEMOGRAMME DU 3 JUILLET AU 28 AOUT 1956

	JUILLET										Aout	
G. R.	4.000.000	2.224.000	2.080.000	1.856.000	2.500.000	4.000.000	3.940.000	4.400.000	4.500.000			
G. B.	23.000	18.600	10.000	8.000	10.000	7.000	8.800	11.000	16.000			
Plaquettes	44.000	12.000	—	10.000	10.000	10.000	8.000	6.000	18.000			
Myéloblastes	—	2	5	5	7	9	4,5	5	3			
Promyélocytes	—	—	—	—	1	1	1	—	—			
Myélocytes	4	3	1	1	2	2	2	3	0,5			
Métamyélocytes	3	—	1,5	1	1	1	1	3	1			
Poly. neutro.	76	75	71	71	68	66,5	56,5	45,5	56,5			
Poly. éosino.	—	—	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5			
Poly. baso.	—	—	2	1	—	1	0,5	2	1			
Lymphocytes	15	14	15	17	10	9	12,5	7,5	15			
Monocytes	1	5	3	2	10	10	20	33,5	22			
Erythrobl.	—	1	—	1	—	—	0,5	—	—			

EVOLUTION DE L'HEMOGRAMME DU 24 AOUT AU 27 SEPTEMBRE 1956

	AOUT			SEPTEMBRE						
	24	28	31	4	7	11	14	18	21	25
Globules rouges	4,600,000	4,416,000	4,160,000	4,208,000	3,712,000	3,254,000	3,160,000	3,000,000	2,300,000	1,000,000
Globules blancs	18,800	22,000	24,400	27,000	30,600	25,000	25,000	22,400	15,000	17,200
Plaquettes	8,000	11,000	14,000	16,500	5,000	4,000	4,000	21,000	8,000	4,000
Myéloblastes	4	4	3	4	1	1	1	3	—	—
Myélocytes	3	1	1	5	3	6	5	3	2	4
Promyélocytes	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—
Métamyélocytes	1	1	1	3	5	4	3	2	2	2
Poly. neutro.	69	74	71	70	74	72	69	76	80	78
Poly. éosino.	0	1	—	—	2	—	—	3	1	2
Poly. baso.	—	1	—	1	1	—	2	—	—	—
Lymphocytes	8	10	4	3	2	2	5	4	5	2
Monocytes	15	8	18	11	12	13	15	8	10	14
Erythroblastes (baso.)	—	—	1	2	—	2	—	—	—	—

DEUXIEME PARTIE

Discussion

Etude évolutive comparative — Discussion thérapeutique

DISCUSSION

ETUDE EVOLUTIVE COMPARATIVE

1. — LE DIAGNOSTIC :

La leucémie myéloïde à polynucléaires, isolée et décrite par P. EMILE-WEIL et G. SÉE en 1932 a été ensuite plusieurs fois redécrite dans la littérature médicale à propos de quelque cas. P. EMILE-WEIL s'exprimait ainsi : « Il existe une leucémie myélogène banale par ses caractères cliniques, exceptionnelle par les caractères du sang... »

De l'étude de tous les cas exposés, il ressort en effet que le syndrome clinique est identique à celui de la leucémie myéloïde banale. Les auteurs notaient en particulier l'importance de la splénomégalie et l'absence habituelle de signes fonctionnels. Ici, la splénomégalie ne nous a pas paru plus importante que dans les cas de leucémie myéloïde banale, mais le diagnostic clinique, au premier examen, présentait quelques difficultés à cause d'une symptomatologie assez riche inhabituelle : myalgies, allant jusqu'à empêcher la marche, sueurs abondantes, fièvre relativement élevée, signes respiratoires. Mais surtout les caractères hématologiques typiques d'une leucémie myéloïde à polynucléaires au début en faisaient un diagnostic d'exception.

En effet, l'hémogramme de la leucémie myéloïde à polynucléaires diffère de celui de la leucémie myéloïde ordinaire par les caractères suivants :

— Une leucocytose modérée entre 30.000 et 60.000 au lieu de la leucocytose à 100.000 - 200.000, habituelle.

— Une polynucléose neutrophile, dont le taux atteint 75 à 90 % avec une faible proportion de myélocytes et très peu de myéloblastes.

La formule sanguine ne présente alors plus cet aspect bigarré si spécial à la leucémie myéloïde chronique, mais est nettement polynucléée.

L'anémie, fréquemment plus importante que dans la forme classique, peut atteindre 1.700.000 à 1.300.000 (AUBERTIN), avec peu d'hématies nucléées.

C'est l'ensemble de ce syndrome que nous avons observé dans le cas de G... André :

Au premier examen sanguin, la leucocytose était à 14.000 seulement avec une polynucléose neutrophile à 80 % sans formes jeunes et l'anémie, moyenne, était à 3.700.000 globules rouges.

Ensuite, la leucocytose a augmenté rapidement, voisinant aux environs de 60.000 - 70.000, avant toute thérapeutique, mais au cours de l'évolution, elle n'a jamais dépassé 100.000.

— La polynucléose est restée importante, aux environs de 80, 90 %, avec une éosinophilie faible à 0,5 - 1 %.

— La réaction myéloïde est toujours demeurée discrète; métamyélocytes entre 1 et 5 %, de même que les myélocytes.

— L'anémie s'est située aux environs de 2 millions.

Nous avons relevé, dans la littérature, 16 cas décrits. Les auteurs parlent de quelques autres cas mais ne les ont pas exposés.

— P. EMILE-WEIL et G. SÉE qui, les premiers, ont décrit cette forme particulière de la leucémie, citent deux cas personnels et rapportent des faits leur paraissant de même ordre dus à HIRSCHFELD et RATHERY.

— MERKLEN et GOUNELLE notent qu'AUBERTIN relate le cas de THUVY et citent un cas personnel.

— AUBERTIN rapporte son propre cas.

— NAEGELI cite le cas de BÉCLÈRE et son observation personnelle.

— En 1937 on trouve 3 autres cas dus à EMILE-WEIL, ISCH-WALL, ISCH-WALL et STORTI.

— En Italie, BONANO donne un cas.

— Puis VARADI présente un cas à la Société Française d'Hématologie.

— MOGA et METZIANU publient, en 1944, un nouveau cas.

— En 1948, EMILE-WEIL et S. PERLES relatent deux cas, mais qui se sont accompagnés d'une polyglobulie.

Depuis cette date nous n'avons rien retrouvé dans la littérature au sujet de cette forme de leucémie.

Parmi tous les cas, l'aspect de la formule sanguine diffère légèrement :

— A l'extrême se trouve le cas de THUVY avec 65.000 G B. dont 99 % de polynucléaires, ou le cas de BÉCLÈRE avec 34.000 G B. dont

94 % de polynucléaires, ou encore celui de HIRSCHFELD avec 29.000 G B. dont 79 % de polynucléaires, 15 lymphocytes, 6 monocytes; tous sans aucune forme jeune.

D'autres cas, au contraire, nous présentent des chiffres se rapprochant des leucémies banales par une formule plus bigarrée. C'est le cas de ISCH-WALL par exemple : 35.000 G B. 72 % de polynucléaires, 12 métamyélocytes, 10 myélocytes, 5 promyélocytes, 1.5 lymphocytes.

EMILE-WEIL et G. SÉE qui la décrivent donnent, dans leur premier cas, les chiffres suivants : 35.000 G B. 77 % polynucléaires, 3 myélocytes, 9 normoblastes.

Dans le cas que nous rapportons, la formule sanguine, avant toute thérapeutique, nous donne : 21.000 G B. 81 % polynucléaires, 1.5 métamyélocytes, 2 myélocytes.

Sur les étalements sanguins de notre malade, nous avons remarqué, à côté d'un petit nombre de polynucléaires normaux, un grand nombre de formes anormales de polynucléaires présentant une polycariose évidente et de volumineuses granulations cytoplasmiques neutrophiles abondantes.

Au contraire, VARADI affirme « l'identité morphologique des leucocytes leucémiques de la leucémie à polynucléaires avec les globules blancs normaux ».

EMILE-WEIL note simplement que « la Formule d'Arneth est déviée vers la droite » mais dit ailleurs qu'il s'agit d'une « polynucléose de type adulte sans déviation du type normal ».

Nous avons retrouvé dans la moelle les mêmes formes anormales de polynucléaires.

Les auteurs insistent sur l'importance du myélogramme et du splénogramme dans l'affirmation du diagnostic d'une telle affection et P. EMILE-WEIL écrivait : « Chez ces malades, la ponction des centres (rate et moelle osseuse) permet de déceler au stade de la polynucléose sanguine pure une forte réaction indiscutable de myélocytes. »

Dans le cas de ISCH-WALL : « Pour un hémogramme fortement polynucléé la moelle n'est pas profondément modifiée et le splénogramme présente l'aspect banal d'une leucémie myélogène ordinaire. »

Dans le cas de ISCH-WALL et STORTI le myélogramme montre une réaction myéloïde importante.

Dans le cas de VARADI : « Le myélogramme montre une moelle myéloïque normalement mûre, de sorte qu'elle ne pourrait être prise pour leucémique, mais la constatation d'une métaplasie myéloïde dans le splénogramme est ce qu'il y a de plus important pour le diagnos-

tic. » Dans notre cas, le splénogramme n'a pas été pratiqué, mais le myélogramme est, à peu de chose près, l'hémogramme à prédominance de polynucléaires adultes, avec quelques atypies cellulaires, sans réaction myéloïde importante.

2. — L'ÉVOLUTION :

EMILE-WEIL avait d'abord considéré cette forme à polynucléaires comme un stade de début de la leucémie myéloïde ordinaire vers laquelle elle finissait tôt ou tard par évoluer. D'autres auteurs (AUBERTIN, MARCHAL, ISCH-WALL, VARADI), ont reconnu ensuite qu'elle gardait plutôt sa propre autonomie de bout en bout, ou évoluait parfois vers la leucémie aiguë (cas d'un malade de MERKLEN et GOUNELLE, d'EMILE-WEIL, etc...).

L'évolution de la malade de G... André fut rapide (11 mois) presque en constante aggravation, puisqu'on ne note qu'une courte rémission sanguine de trois semaines environ, au mois de mars. Du début à la fin, la polynucléose fut constante (75 % la veille de la mort) comme dans les cas de ISCH-WALL et STORTI, AUBERTIN, VARADI, etc...).

Pour ISCH-WALL « un syndrome hémorragique, d'ordre hémogénique, est fréquemment noté dans cette forme de leucémie ». Son malade avait consulté, alerté par des hémorragies. L'étude de la crase sanguine avait montré :

Temps de saignement : supérieur à 10 mn avec gouttes énormes.

Temps de coagulation : 10 mn - faible rétraction du caillot.

Signe du lacet : positif.

Un des malades d'EMILE-WEIL avait eu d'importantes hématuries au début de sa maladie et, au cours de l'évolution, un syndrome hémorragique se déclara avec hématomèse, moelena, purpura, mais il s'accompagna en même temps d'une transformation leucoblastique de la maladie.

Dans le cas de VARADI, le cours de la maladie est émaillé d'accidents hémorragiques, avec un taux de plaquettes énorme allant jusqu'à plus de 1.800.000, un temps de saignement de 2 mn 30 s, un temps de coagulation de 4 mn 30 s, un signe du lacet négatif. « L'épreuve de Kyneck a démontré une diminution de la résistance du caillot sanguin et fut, de ce fait, le seul indice positif de la diathèse hémorragique. »

Dans le cas que nous rapportons, les signes hémorragiques ne sont apparus que très tardivement, avec un temps de saignement de 5 mn, un temps de coagulation allongé : coagulation plasmatique; irrétrac-

tilité du caillot; un signe du lacet positif; un test de tolérance de l'héparine perturbé.

Ils apparaissent ainsi surtout liés à un syndrome thrombopénique avec cette énorme chute du taux des plaquettes qui accompagne les troubles de la crase sanguine.

Devant ce syndrome hémorragique thrombopénique qui accompagne une anémie intense fébrile, l'évolution terminale de cette leucémie doit-elle être considérée comme une ébauche de transformation vers la leucémie aiguë? Elle n'en possède pas les caractères hématologiques au moment de la dernière formule sanguine qui est en tout point semblable aux premières. Mais au cours du mois d'août 1956, il est à noter que le malade a présenté jusqu'à 9 cellules couchées dans le sang, date à laquelle on a entrepris la corticothérapie. Peut-être l'issue fatale trop rapide par hémorragies a-t-elle empêché cette transformation de s'affirmer. L'état physique et moral du malade a fait repousser l'idée d'un nouveau myélogramme. L'évolution des formules sanguines nous a donc fait considérer cette leucémie comme ayant constamment gardé son autonomie clinique et ayant évolué sur un mode subaigu. N'est-ce pas alors à un accident de la thérapeutique au I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane qu'est due cette énorme chute du taux plaquettaire?

DISCUSSION THERAPEUTIQUE

Les thérapeutiques actuelles antileucémiques ne pouvant prétendre apporter au malade la guérison, visent à lui en donner l'apparence, le plus longtemps possible. C'est la rémission qui, comme le font remarquer FAUVERT et MALLARME, est une amélioration temporaire se décomposant en deux temps : d'abord la régression symptomatique sous l'effet de la médication, puis la durée de l'amélioration ainsi obtenue, qui est la rémission proprement dite.

Ces auteurs soulignent aussi « qu'il n'existe aucun parallélisme entre l'ampleur et la persistance de l'amélioration et que si la première est fonction surtout de la médication, la seconde est fonction pour une part de la qualité du résultat immédiatement obtenu, pour une part plus grande, du potentiel évolutif de la maladie ».

Pour tenter d'obtenir cette rémission, le choix de la médication est fonction des caractères hématologiques et cliniques de la leucose, de sa phase évolutive, du type de traitement auquel elle a déjà été soumise.

1. — RADIOTHÉRAPIE SPLÉNIQUE.

Parmi les traitements actuels assurant, au début, les rémissions immédiates les plus complètes, figure la radiothérapie splénique. Cette thérapeutique fut instaurée ici dès la certitude du diagnostic. Le malade subit, du 15 décembre 1955 au 4 janvier 1956, 10 séances de radiothérapie, une tous les deux jours, à doses progressivement croissantes de 50 à 250 r, soit en tout 1.500 r.

Au cours de ce traitement, nous n'avons assisté à aucune amélioration clinique ou hématologique. L'asthénie et le mauvais état général persistèrent. La splénomégalie ne régressa pas.

La leucocytose à 66.000 le 16 décembre, fut, le 30 décembre, à 66.000, puis à 98.000 le 3 janvier. La polynucléose neutrophile resta aux environs de 80 %. L'anémie enfin s'accrut. L'hémogramme, en fin de traitement, se trouve donc approximativement semblable, avec même une tendance à l'aggravation. De plus, le 6 janvier, le malade constitua une lithiase uratique avec anurie, violentes crises de coliques néphrétiques et occlusion réflexe.

Devant cet échec total de la radiothérapie splénique, appliquée pourtant à une leucémie vierge, cette modalité thérapeutique est abandonnée et l'on tente sur ce sujet, le 8 janvier, l'action du phosphore radioactif.

2. — PHOSPHORE RADIOACTIF.

L'action du phosphore radioactif comparable habituellement à celle de la radiothérapie splénique, mais de maniement plus délicat, fut ici extrêmement violente et rapide. Le P^{32} fut utilisé à la dose initiale de 2 millicuries, maintenue en plateau tous les six jours, par prises orales. Le malade, sous contrôle hématologique fréquent, en reçut trois doses, les 8, 13 et 19 janvier 1956. Malgré une posologie relativement faible, la chute globulaire est intense et précoce. En quinze jours les globules blancs passent de près de 100.000 à 30.000 (le 20 janvier) et les hématies baissent de 1 million. Par contre, la formule sanguine n'est pas influencée. Mais l'état général semble s'améliorer; la rate régresse nettement, quand, devant l'accentuation très marquée de l'anémie qui s'accompagne de signes cliniques graves, on doit suspendre la thérapeutique et transfuser le malade de culots globulaires. A la date du 24 janvier 1956 le résultat obtenu est incomplet et disharmonieux, mais l'effet du P^{32} n'est pas encore épuisé. Cependant, on ne peut s'attendre à une normalisation complète de l'hémogramme et il faut admettre ici une régression certaine mais inachevée du processus leucémique.

Le phosphore radioactif trop nocif dans ce cas sur la série rouge ne peut plus être employé.

Une série de transfusions tente de réparer l'anémie du malade.

3. — LES TRANSFUSIONS.

Elles ont agi en corrélation avec le 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane employé dès le 1^{er} février. On remarque la lenteur de leur action sur la remontée des globules rouges qui ne dépassent 3 millions qu'à partir du 18 février, un mois après l'apparition de cette anémie grave. Cette lenteur est due à la prolongation de l'activité radiothérapique du phosphore radioactif qui dure environ un mois encore après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, dès le 1^{er} février, l'action bénéfique du myléran, ajoutée à celle des transfusions, fait passer le chiffre des globules rouges de 2.064.000 le 2 février à 4.640.000 le 8 mars 1956.

4. — I-4 DIMÉTHANE-SULFONYL-OXYBUTANE.

Né de recherches systématiques sur la chimiothérapie des leucémies le 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane fut utilisé en clinique humaine dès septembre 1951.

Les premières statistiques (GALTON, HANSEN [1953], LOUIS, PÉTRAKIS, VINTROBE [1955]) notent son excellente action sur les divers symptômes de la leucémie chronique et la qualité des rémissions qu'il procure, mais remarquent son échec sur les autres hémopathies malignes. GALTON, en 1955, considère le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane comme supérieur aux autres méthodes chimiothérapiques. Jean BERNARD, Georges MATHÉ, Yves NAJEAN, dans un article de la *Semaine des Hôpitaux*, en 1955, rapportent l'étude de 50 cas traités et en tirent les indications et l'attitude thérapeutique. Ils exposent aussi les raisons pour lesquelles ils préfèrent son emploi à celui de la radiothérapie dont l'efficacité semble comparable.

Notre malade est soumis, le 1^{er} février, à une dose de 4 mg par jour. On note une amélioration rapide de l'état général, une normalisation évidente de la formule sanguine avec disparition des éléments immatures et, le 8 mars 1956, le malade ne présente plus que 7.000 globules blancs. Seule subsiste une légère polynucléose à 70 % avec 3 % d'éosinophiles; ainsi, un excellent résultat se trouve obtenu par l'action du 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane sur cette leucémie à polynucléaires déjà traitée et résistante aux rayons X.

Pour achever cette évolution favorable, juguler la polynucléose encore élevée, éviter une rechute trop rapide, le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane est continué à domicile aux mêmes doses.

La posologie de 4 mg par jour demeurant moyenne, la surveillance du taux plaquettaire (la thrombopénie représente l'accident essentiel) ne subissant qu'une baisse insignifiante (200.000 plaquettes le 8 mars) rien ne s'opposait à la poursuite de ce traitement sous vérification systématique.

Malheureusement, dès le 27 mars, le syndrome évolutif reprenait après une courte rémission de trois semaines. La leucocytose à 9.400 le 27 mars 1956 passe à 21.600 le 17 avril, à 28.000 le 16 mai. La polynucléose s'accroît de 62 % le 13 mars à 80 % le 10 avril et 76 % le 16 mai. Les globules rouges baissent régulièrement. Le taux des plaquettes s'abaisse considérablement : 80.000 le 16 mai.

La vaine tentative de poursuite de la thérapeutique en l'absence d'hémorragie, n'enraye pas le processus évolutif de la rechute, mais augmente la chute plaquettaire.

L'arrêt du I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane est alors décidé (29 mai) et le malade soumis à des transfusions répétées qui n'arrivent cependant pas à arrêter la chute désespérante des plaquettes : 34.000 le 24 juin, 12.000 le 7 juillet, 8.000 le 24 août, 4.000 le 11 septembre.

Le syndrome thrombopénique presque typique lié à cette thrombocytopénie a été mis sur le compte d'un accident thérapeutique du I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane, mais contrairement aux cas décrits. L'efficacité des transfusions a été nulle.

Jean BERNARD et collaborateurs notent, d'après 3 observations personnelles et des travaux publiés : « Il semble que la thrombocytopénie apparaisse surtout chez des malades soumis à de fortes doses du produit et dont la maladie évolue depuis plusieurs années. Mais ceci n'a rien d'absolu. » Ici, en effet, cette règle se trouve en défaut.

La thrombocytopénie n'est pas apparue pour des doses élevées du médicament dont l'utilisation à 4 mg par jour pendant 4 mois demeure dans la moyenne admise en fonction des résultats. De plus, il s'agissait ici d'une leucémie récente (6 mois d'évolution à la date des accidents). Mais il s'agissait également d'une forme un peu particulière : outre sa particularité hématologique, elle eut un cours fébrile, et aucune autre thérapeutique ne lui fut complètement favorable. Au mois d'août, une légère poussée myéloblastique put faire redouter une transformation leucoblastique aiguë, mais cette ébauche fut de courte durée, peut-être influencée par le traitement cortisonique entrepris à ce moment, mais qui n'eut pas plus d'influence sur l'évolution plaquettaire que les transfusions, et le malade mourut d'hémorragies et d'anémie au cours d'une poussée évolutive.

CONCLUSION

Nous avons présenté l'observation d'un cas de leucémie myéloïde à polynucléaires, remarquable par différents points :

— Son individualité hématologique, assez rare, accompagnée de signes cliniques inhabituels, fit errer, au début, le diagnostic, affirmé ensuite devant l'apparition des autres signes de la leucémie.

— Son évolution, presque constamment en aggravation, fut marquée par l'échec à brève échéance de toutes les thérapeutiques entreprises : résistance d'emblée à la radiothérapie splénique, puis anémie grave due au phosphore radioactif. Le I-4 diméthane-sulfonyloxybutane (Myléran), enfin, n'apporte qu'une rémission de trois semaines, puis est incapable d'enrayer la rechute.

— Celle-ci s'accompagne d'une thrombocytopénie brutale et intense et le malade meurt dans un tableau hémorragique.

De l'étude comparative avec les autres cas rapportés dans la littérature, il ressort que cette leucémie a gardé de bout en bout ce caractère, non influencé par la thérapeutique, de leucémie myéloïde à polynucléaires, mode évolutif moins fréquent que la transformation leucoblastique aiguë.

Le syndrome hémorragique, constaté dans plusieurs cas au début ou en cours d'évolution et lié à la maladie elle-même, s'est accompagné ici d'une thrombocytopénie importante, vraisemblablement imputable à un accident du I-4 diméthane-sulfonyloxybutane et l'on a pu ainsi se demander quelle part de responsabilité revenait à cette thérapeutique dans la rapidité de l'évolution mortelle.

On a remarqué cependant l'évolution presque constamment subaiguë et le peu de succès des diverses thérapeutiques au cours de cette maladie.

Vu, le Doyen ;
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Nouveau Traité de Médecine. Fasc. IX, p. 766 in Chap. : Des Splénomégalias.
- BERNARD (J.), MATHÉ (G.), NAJEAN (Y.). — Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le 1-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. (*Semaine des Hôpitaux*, 1955, p. 3082.)
- BONANNO. — A propos d'une nouvelle forme de la leucémie myéloïde : La leucémie myélogène à polynucléaires. (*Min. Med.*, 1932, n° 49. — *Le Sang*, 1933, p. 954.)
- EMILE-WEIL (P.). — La leucémie myéloïde à polynucléaires neutrophiles. (Mémoire original. *Le Sang*, 1933, n° 5, p. 445.)
- Sur la leucémie myélogène à polynucléaires. (*B. M. Société Médicale des Hôpitaux*, 3 novembre 1933, n° 14, p. 575.)
 - Un cas de splénomégalie leucémique à polynucléaires terminée en leucémie aiguë à leucoblastes. (*Soc. Franç. d'Hématologie*. Séance du 5 mars 1956. *Le Sang*, 1936, n° 4, p. 508.)
- EMILE-WEIL (P.) et PERLES. — Leucémie myéloïde à polynucléaires et polyglobulie. (*Le Sang*, p. 442.)
- EMILE-WEIL (P.) et SÉE (G.). — La leucémie myélogène à polynucléaires. (*Presse Médicale*, 8 juillet 1932, n° 55, p. 1071.)
- FAUVERT (F.) et MALLARMÉ. — Traitement des leucoses chroniques par le Phosphore radioactif, p. 32. Etude sur 75 cas. (*Le Sang*, p. 282.)
- HIRSCHFELD. — Die generalisierte aleukaemische Myélose und ihre Stellung im System der leukaemischen Erkrankungen. (*Zeits. für Klin. Med.*, 1914, T. XXX, p. 126.)
- INTROZZI (P.) et MARINONE (G.). — Les directives actuelles dans la thérapeutique des leucoses chroniques. Possibilités et limites du traitement dans la pratique clinique. (*Le Sang*, 1956, p. 648.)
- ISCH-WALL (P.). — Le diagnostic de la leucémie myélogène à polynucléaires. Etude d'un nouveau cas. (*Soc. Franç. d'Hématologie*. Séance du 5 avril 1937. *Le Sang*, 1937, n° 5, p. 535.)

- ISCH-WALL (P.) et STORTI. — Un cas de leucémie myélogène à polynucléaires suivi pendant six ans. (*Soc. Franç. d'Hématologie*. Séance du 5 avril 1937. *Le Sang*, 1937, n° 5, p. 539.)
- MERKLEN (P.) et GOUNELLE (H.). — Sur la leucémie myéloïde à polynucléaires. (*Presse Médicale*, 12 novembre 1932, n° 91, p. 1693.)
- MOGA et METZIANU. — Leucémie avec polynucléaires neutrophiles. (*Miscarea medicala Romana*, 1944 n° 5-7. — *Le Sang*, 1947, p. 378.)
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.
- RATHERY. — Une splénomégalie de type myéloïde sans myélocytémie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 138.)
- VARADI (S.) et MICHAJLUK (N.). — Leucémie à polynucléaires. Etude d'un cas nouveau suivi jusqu'à la mort. (*Soc. Franç. d'Hématologie*. Séance du 5 mai 1938. *Le Sang*, 1938, n° 6, p. 665.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
------------------------	----

Première partie

OBSERVATION MÉDICALE DE G... ANDRÉ	15
Observation médicale	16
— <i>Première hospitalisation</i>	16
— <i>Deuxième hospitalisation</i>	29
— <i>Troisième hospitalisation</i>	30

Deuxième partie

DISCUSSION	37
Discussion	38
— <i>Etude évolutive comparative</i>	38
— <i>Discussion thérapeutique</i>	42
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	49

